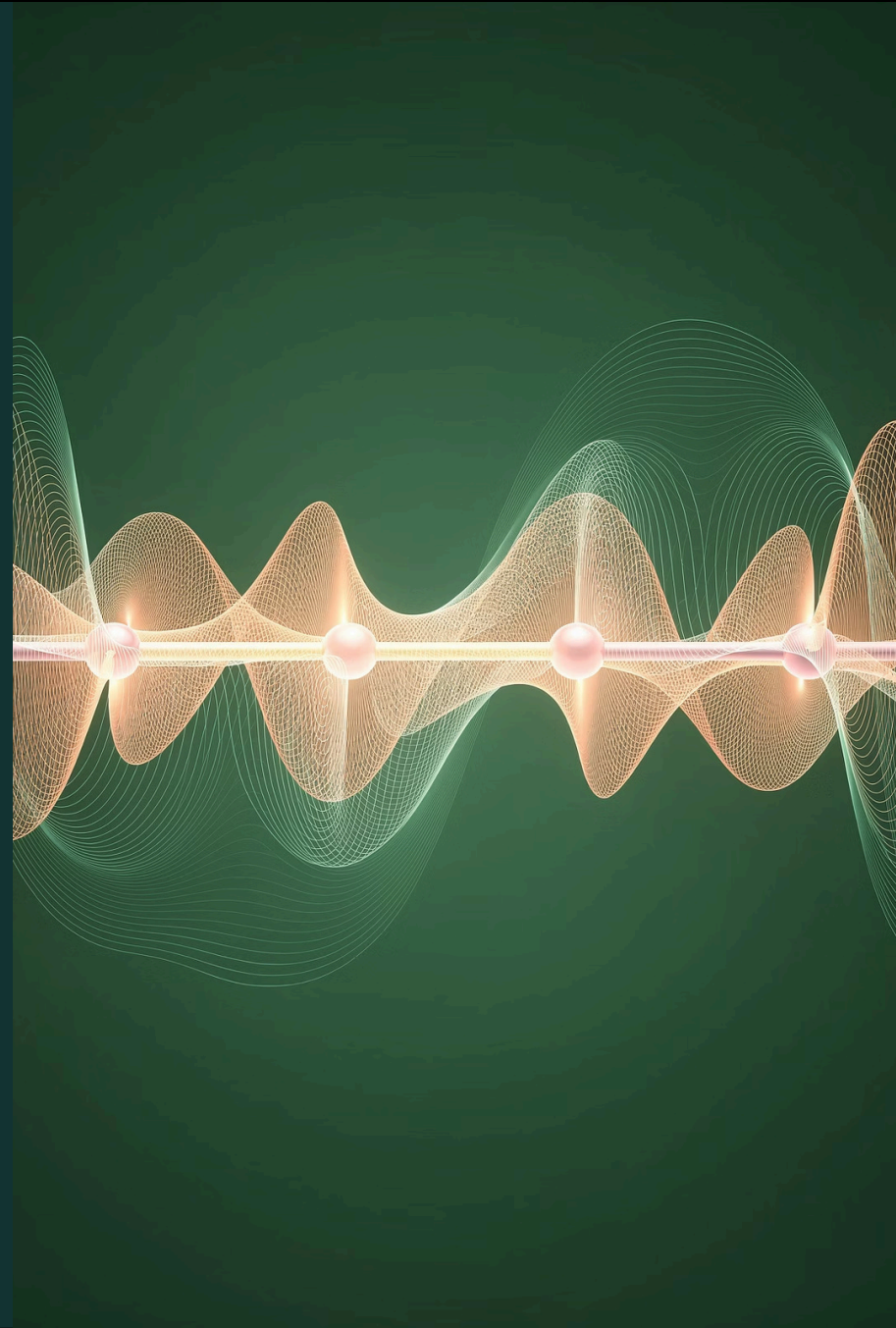
Konjuge Dienlere Elektrofilik Katılma

Kinetik ve Termodinamik Kontrolün Mekanizmaları ile Enzimatik Tezahürleri

DERS SUNUMU | TERADİGMA



Konjuge Dienler: Elektronik Mimari

Ardışık π Bağları

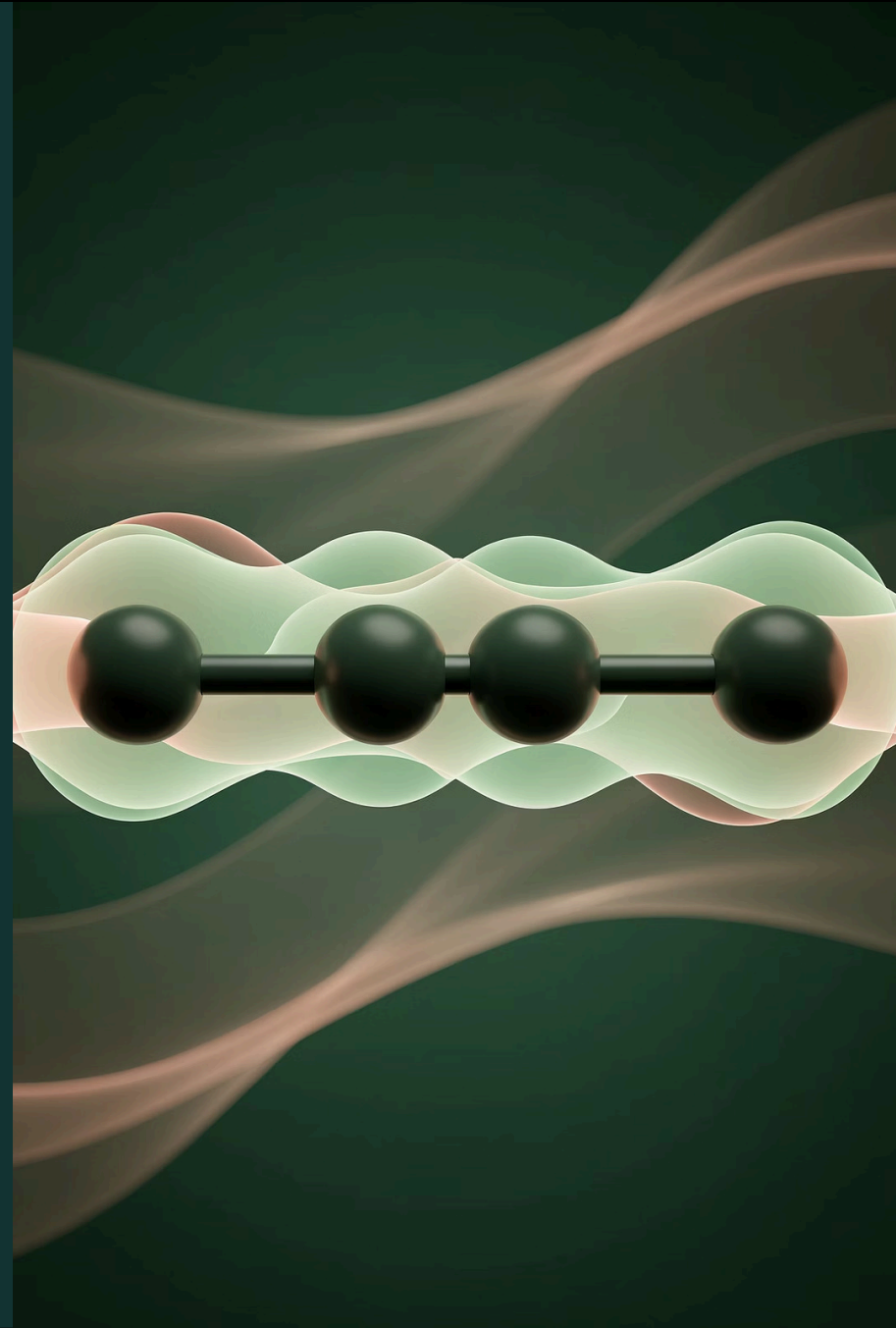
C=C–C=C düzeninde birbirini izleyen π bağlarına sahip sistemler; prototip örnek 1,3-bütadiendir.

Kesintisiz π Elektron Bulutu

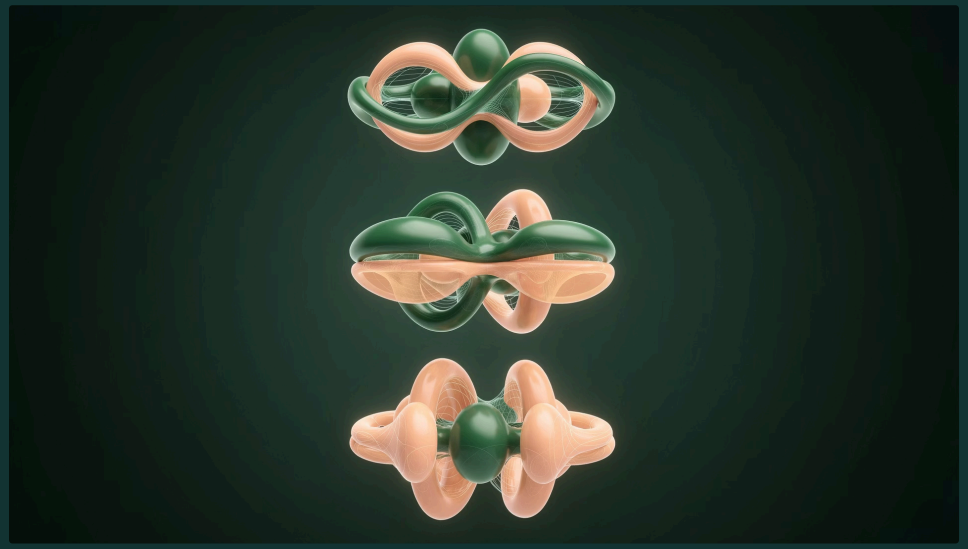
p-Orbitalleri ardışık örtüşerek kesintisiz bir π elektron bulutu oluşturulur; elektronlar belirli bir bağ arasında hapsolmaz, molekül genelinde **delokalize** edilir.

Rezonans Enerjisi

Bu delokalizasyon, moleküle "rezonans enerjisi" olarak adlandırılan ekstra bir kararlılık kazandırır.



Moleküler Orbital Teorisi: 1,3-Bütadienin Dört Orbitali



01

ψ1 — En Düşük Enerjili Orbital

Dört p-orbitalinin aynı fazda örtüştüğü, düğüm noktası içermeyen en düşük enerjili bağlayıcı orbital.

02

ψ2 (HOMO)

Bir düğüm noktasına sahip, temel haldeki elektronların bulunduğu en yüksek enerjili dolu orbital; elektrofillerle etkileşimde elektron bu orbitalden sağlanır.

03

ψ3* (LUMO)

İki düğüm noktasına sahip, elektron içermeyen en düşük enerjili boş orbital.

04

ψ4* — En Yüksek Enerjili Orbital

Üç düğüm noktasına sahip en yüksek enerjili karşı-bağlayıcı orbital.

Elektronik Parametreler ve Çok Yönlü Reaktivite

1,3-Bütadien için hesaplanmış HOMO-LUMO temelli indeksler:

1,04 eV

Global Elektrofiliklik İndeksi (ω)

Molekülün orta derecede elektrofil olarak görev görebildiğini ortaya koyar.

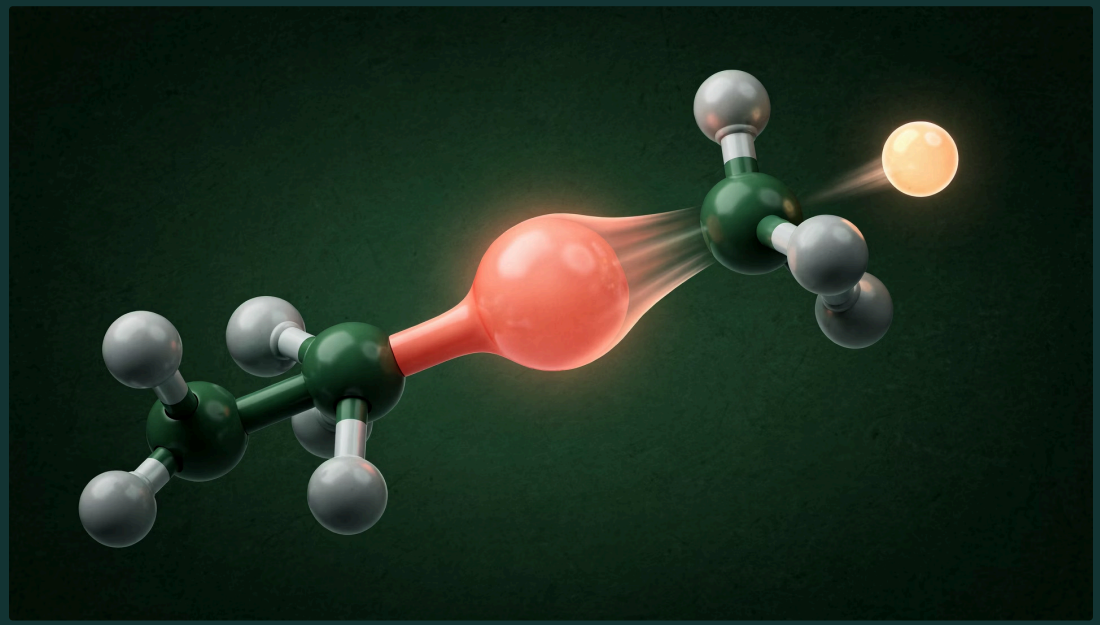
2,89 eV

Nükleofiliklik İndeksi (N)

Molekülün orta derecede nükleofil olarak görev görebildiğini ortaya koyar.

Bu değerler, molekülün hem orta derecede elektrofil hem de orta derecede nükleofil olarak görev görebildiğini ortaya koyar; maddeye yerleştirilmiş çok yönlü potansiyelin sayısal bir yansımasıdır.

Birinci Aşama: Protonasyon ve Allilik Karbokasyonun Oluşumu



Terminal Karbona Protonasyon

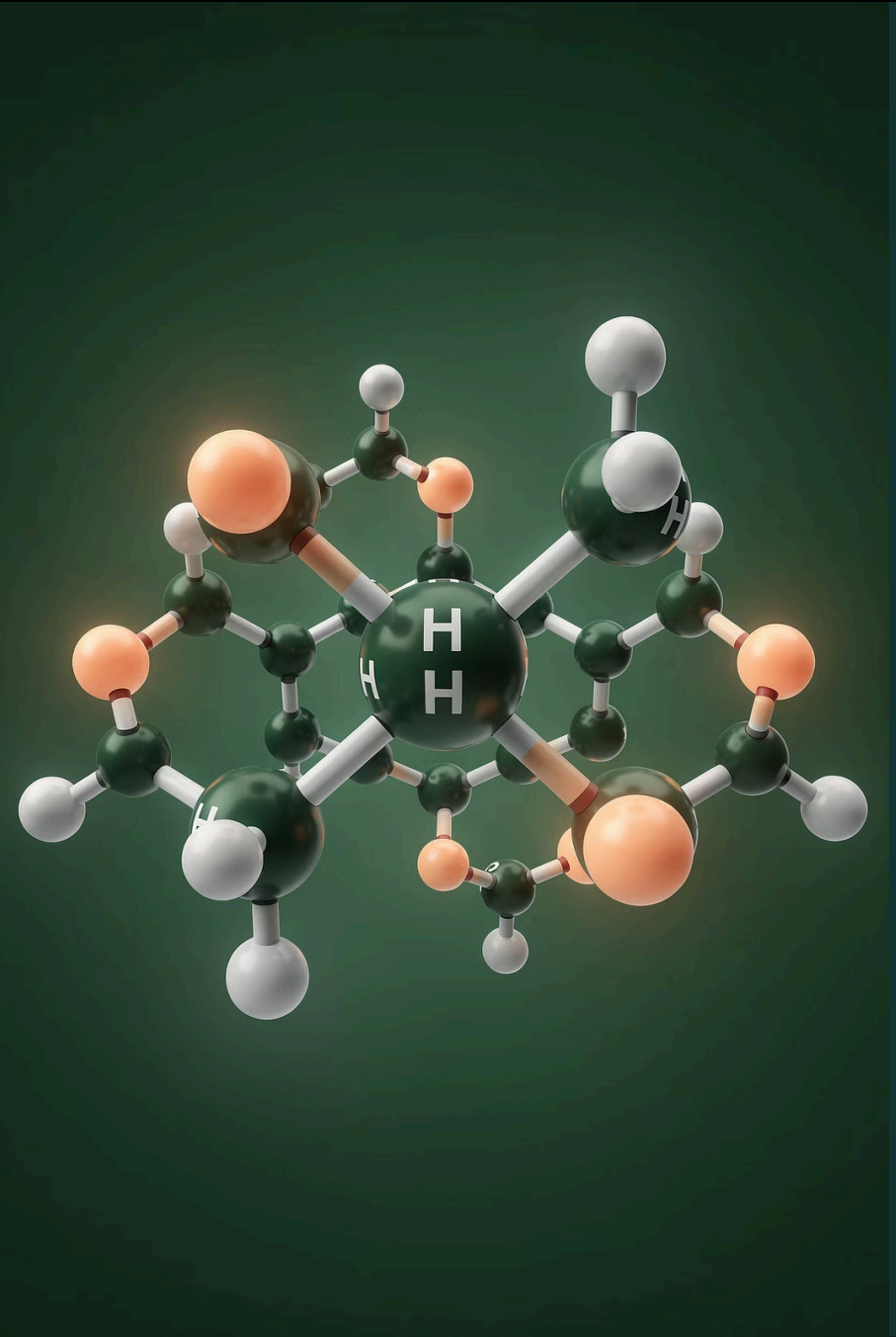
H+ iyonu, π elektron bulutu tarafından çekilir ve terminal C1 karbonuna bağlanır; içteki bir karbona bağlanma primer, stabilizasyondan yoksun bir karbokasyon verirdi.

Allilik Karbokasyon Oluşumu

C1'e bağlanmayla pozitif yük tek bir karbon üzerinde hapsolmaz; C2 ve C4 arasında paylaştırılmış bir **allilik karbokasyon** oluşturulur.

Rezonans Yapıları

Rezonans yapısı A: artı yük C2 (sekonder karbon) üzerinde. Rezonans yapısı B: artı yük C4 (primer karbon) üzerinde, çift bağ C2–C3 arasına kaymış.



Tefekkür Noktası: Karbokasyonun Delokalizasyonu

Pozitif yükün iki karbon arasında dağıtılması, sistemin enerjisini düşürür ve ara ürünün oluşumunu kolaylaştırır. Şuursuz, görme yetisinden ve iradeden yoksun karbon ve hidrojen atomlarının, bir "stabilizasyon stratejisi" izliyormuşçasına tam doğru geometride konumlanması; bu atomların kendi ilimlerinden değil, onları ve tabi oldukları kanunları var eden bir İlim ve Kudret sahibinin takdirinden kaynaklanmaktadır.

İkinci Aşama: Nükleofilik Saldırı ve İki Farklı Ürün

Allilik karbokasyonda pozitif yük yoğunluğu hem C2 hem de C4 üzerinde dağıtılmış olduğundan, nükleofil (Br–) iki ayrı pozisyona yönlendirilir:

1,2-Katılması

Nükleofil C2'ye bağlanır → 3-bromo-1-büten; çift bağ terminal konumda kalır.

1,4-Katılması

Nükleofil C4'e bağlanır → 1-bromo-2-büten; çift bağ molekülün merkezine (C2–C3) taşınır.

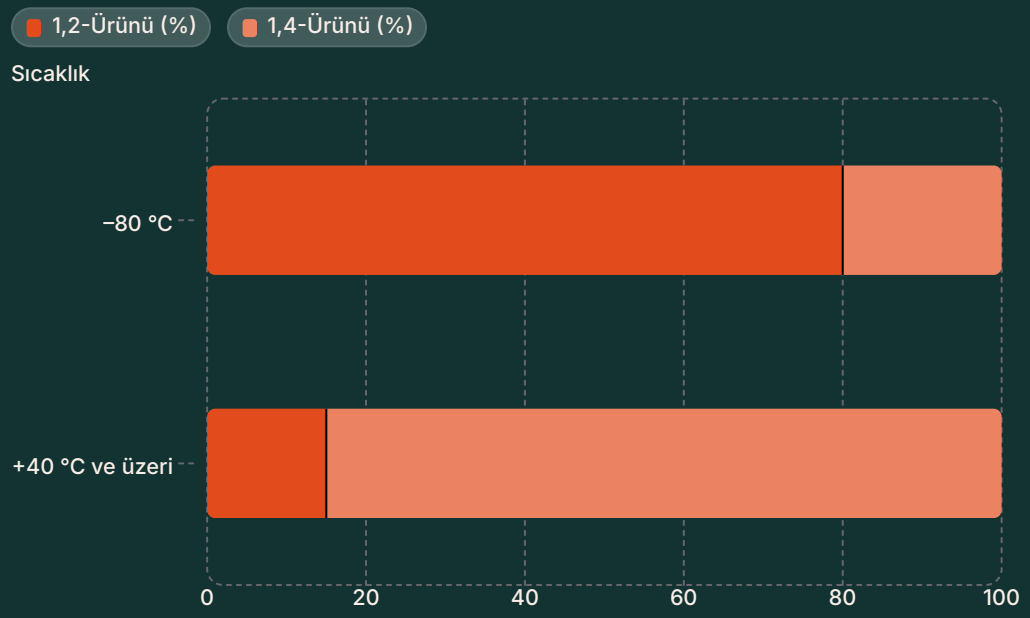
1,4-Katılma
Nükleofil C4'e saldırır

1,2-Katılma
Nükleofil C2'ye saldırır

Allilik Karbokasyon
Yük C2 ve C4 arasında

Sıcaklığın Ürün Dağılımına Etkisi

Deneysel veriler iki farklı sıcaklık rejiminde dramatik bir farklılık ortaya koyar:



−80 °C

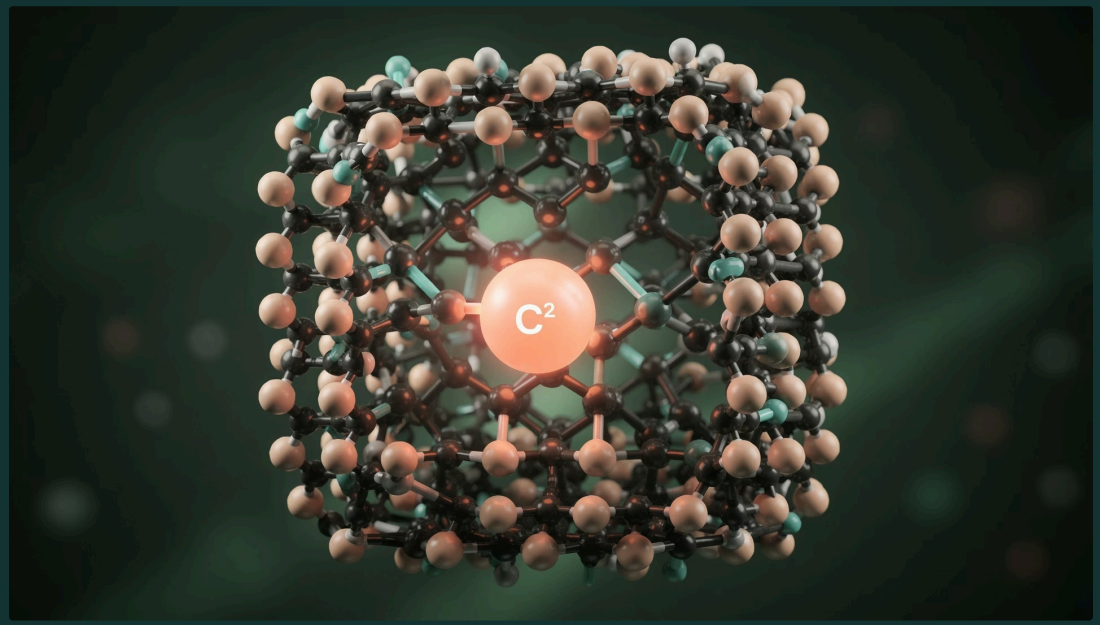
1,2-ürünü **%80** (ana ürün), 1,4-ürünü %20 (yan ürün)

+40 °C ve üzeri

1,4-ürünü **%85** (ana ürün), 1,2-ürünü %15 (yan ürün)

Aktivasyon enerjisi: 1,2-katılması ~64,89 kJ/mol; 1,4-katılması ~70,55 kJ/mol

Kinetik Kontrol: Yakınlık Etkisi ve İyon Çifti Mekanizması



Geri Dönüşümsüz Yol

Düşük sıcaklıkta termal enerji sınırlıdır; reaksiyon geri dönüşümsüz (irreversible) bir yolda ilerler, belirleyici faktör hangi ürünün daha hızlı oluştuğudur.

Yakınlık Etkisi

HBr katılımında Br- iyonu, çözücü kafesi içinde C2'ye C4'ten fiziksel olarak çok daha yakın konumdadır — bu durum "Yakınlık Etkisi" (Proximity Effect) olarak tanımlanır.

Kinetik Tuzak

Düşük sıcaklıkta bu bağın yeniden kırılması için gerekli enerji mevcut olmadığından 1,2-ürünü "kinetik tuzak"ta hapsedilir.

Termodinamik Kontrol: Hiperkonjugasyon ve Zaitsev Kuralı

Tersinir Denge

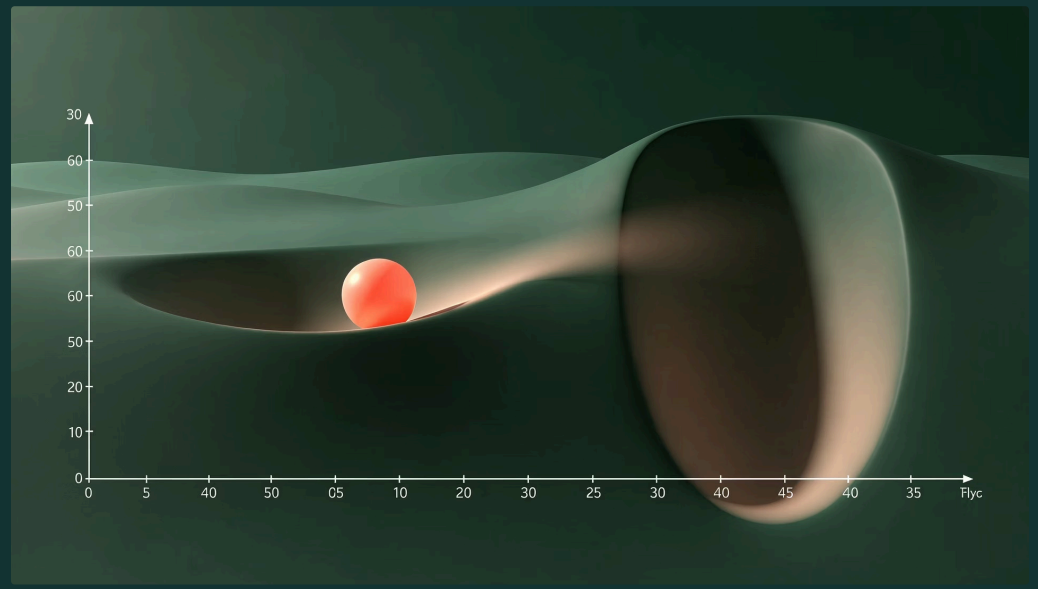
Sıcaklık artırıldığında kinetik enerji yükselir; sistem oluşan ürünleri karbokasyon ara ürününe geri döndürebilecek kapasiteye kavuşur ve reaksiyon tersinir (reversible) hale gelir.

Kararlılık Farkı

Bu dinamik denge ortamında belirleyici faktör hız değil kararlılıktır; 1,4-ürünü (disübstitüye alken), 1,2-ürününe (monosübstitüye alken) göre ~3–4 kcal/mol daha kararlıdır.

Zaitsev Kuralı

Çift bağ etrafındaki alkil grupları hiperkonjugasyon ve sterik rahatlama yoluyla molekülü kararlı kılar; 1,4-ürününde çift bağ iki alkil grubuyla çevrilidir.



Termodinamik Kontrolün Mekanizması

Yüksek sıcaklıkta dinamik yeniden dağılım adım adım işler:

1,2 Yeniden İyonlaşma

Karbokasyon Yönlenmesi

1,4 Birikimi %85

Adım 1: Yeniden İyonlaşma

Hızla oluşan 1,2-ürünü zamanla yeniden iyonlaşarak karbokasyona döner.

Adım 2: Yönlenme

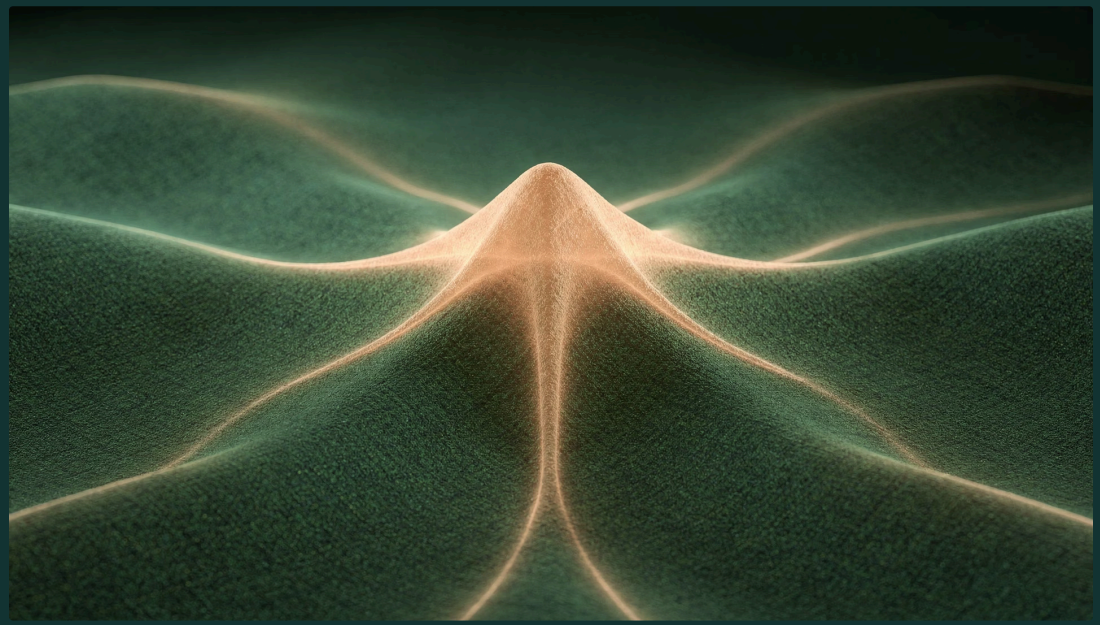
Karbokasyon, daha derin bir enerji kuyusu olan 1,4-konumuna yönlendirilir.

Adım 3: Birikim

Sonuçta 1,4-ürünü havuzda birikir; sıcaklık yükseldikçe bu birikim %85'e ulaşır.

Hesaplamalı Kimya: İstatistiksel Olmayan Dinamik Etkiler

Klasik Geçiş Hali Teorisi (TST), moleküllerin enerji bariyerlerini aşarak ürüne dönüştüğünü varsayar. 2020–2024 yılları arasındaki DFT çalışmaları ve moleküler dinamik simülasyonları bu tablonun yetersiz kaldığını ortaya koymuştur:



1

Potansiyel Enerji Yüzeyi Çatallanmaları (Bifurcation)

Tek bir geçiş halinden geçildikten sonra, arada bir minimum olmaksızın reaksiyon yolunun ikiye ayrıldığı tespit edilmiştir.

2

Vadi-Sırt İnfleksiyonu

"Vadi-Sırt İnfleksiyonu" (Valley-Ridge Inflection) noktasında ürünün nihai durumunu enerji bariyerleri değil, molekülün o andaki titreşim momentumu belirler.

Çözücü Dinamiklerinin Rolü

Klasik Modelin Yetersizliği

JACS'ta (2020) yayınlanan bir çalışma, HBr'nin dienlere katılması reaksiyonunda klasik "karbokasyon ara ürünü" modelinin yetersiz kaldığını göstermiştir.

Çözücünün Kritik Rolü

Çözücü moleküllerinin yeniden düzenlenme hızı (solvation dynamics), ürün seçiciliğinde kritik bir rol üstlenir.

Aktif Unsur

Çözücü, pasif bir ortam olmayıp reaksiyonun gidişatını belirleyen aktif bir unsur olarak görevlendirilmiştir.

Katalitik Regioseçicilik: Bakır ve Paladyum Sistemleri

%99 Regioseçicilik

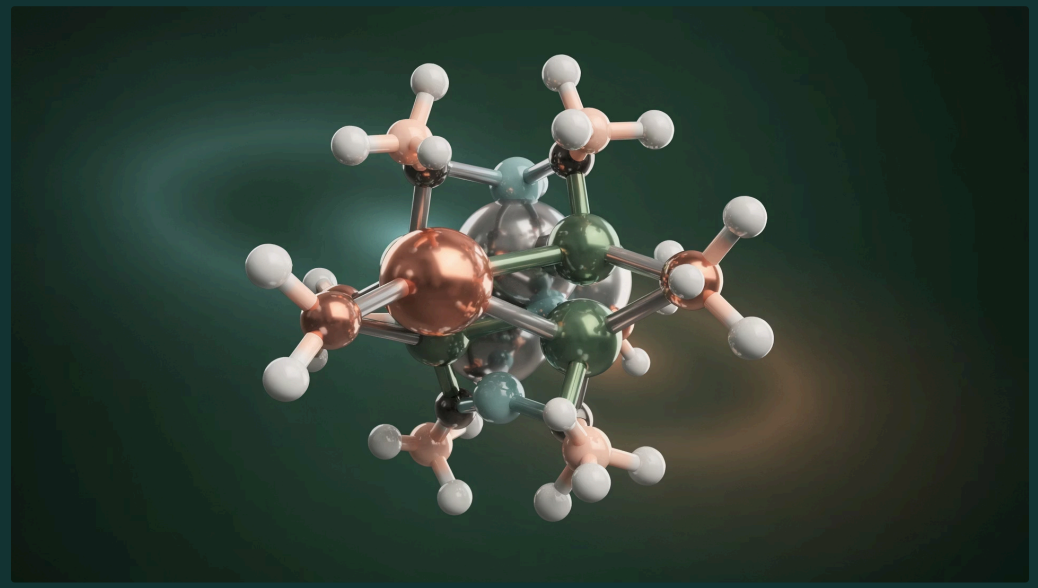
JACS ve ACS Catalysis'te (2024–2025) yayınlanan çalışmalar, Cu ve Pd katalizörlerinin ligand yapısına göre 1,2 veya 1,4 katılmasını %99'a varan regioseçicilik ve %99 ee enantioseçicilikle gerçekleştirebildiğini raporlamıştır.

π-Alil-Bakır Ara Ürünü

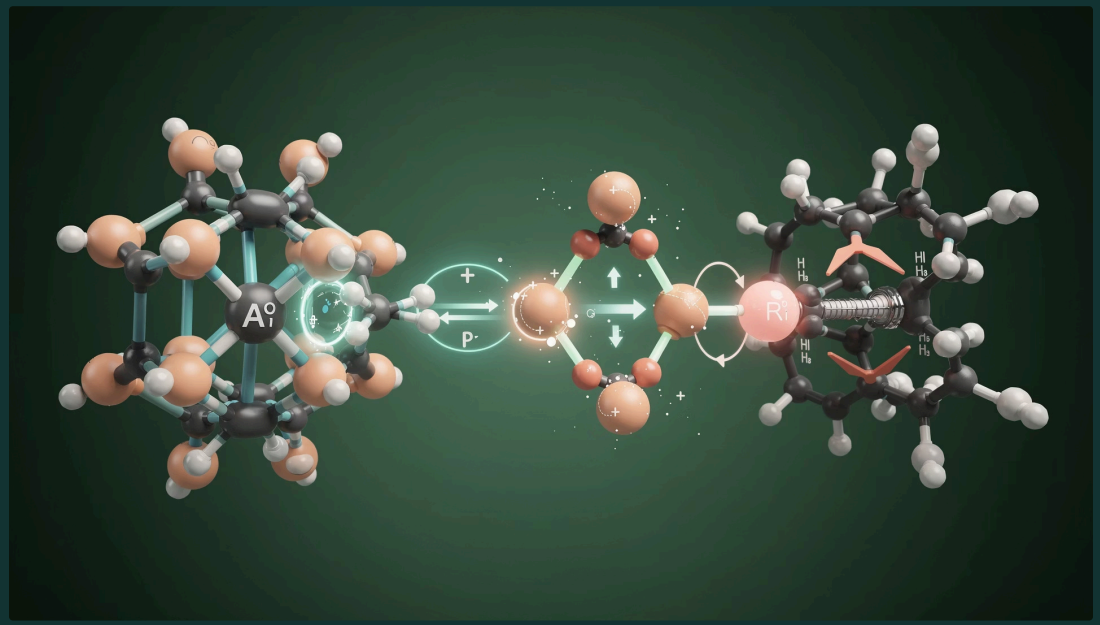
Bakır-hidrür (Cu-H) türleri bir π-alil-bakır ara ürünü oluşturur; ligandın sterik engeli nükleofilin (bor veya silisyum grubu) spesifik bir karbona yönlendirilmesini sağlar.

Tasarıma Ait Seçicilik

Katalizörün "seçiciliği" onun şahsına değil, ligand geometrisine yerleştirilmiş tasarıma aittir.



Mangan Katalizi ve Düello Kataliz



Mangan(I) Katalizi

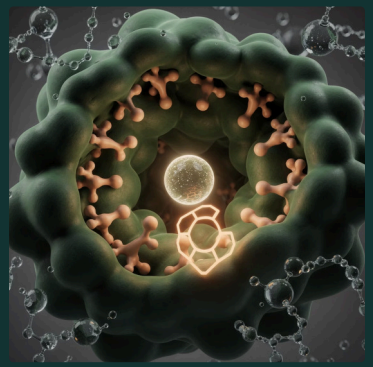
2023'te yayınlanan bir çalışmada, yeryüzünde bol bulunan mangan(I) metali kullanılarak allenlerin ve dienlerin aromatik halkalara 1,2-seçici katılması sağlanmış; nadir metallere bağımlılık azaltılmıştır.

Düello Kataliz Sistemi

Nikel ve Brønsted asitlerinin birlikte kullanıldığı "Düello Kataliz" sistemlerinde bir katalizör dieni aktive ederken diğeri nükleofilin hazırlanmasını yönetir; iki bileşen planlanmış bir geometride buluşarak kiral merkez inşa eder.

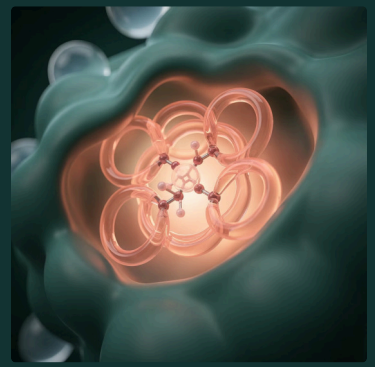
Terpen Biyosentezi: Allilik Karbokasyonun Enzimatik Yönetimi

Terpen sentazlar, izopentenil pirofosfat (IPP) ve dimetilalil pirofosfat (DMAPP) yapı taşlarından son derece reaktif allilik karbokasyonlar oluşturur:



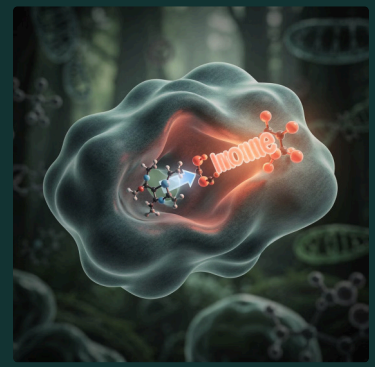
Reaktif Ara Ürün Sorunu

Normal hücre ortamında bu karbokasyon saniyeler içinde suyla tepkimeye girip işlevsiz bir alkole dönüşürdü.



Hidrofobik Cep Koruması

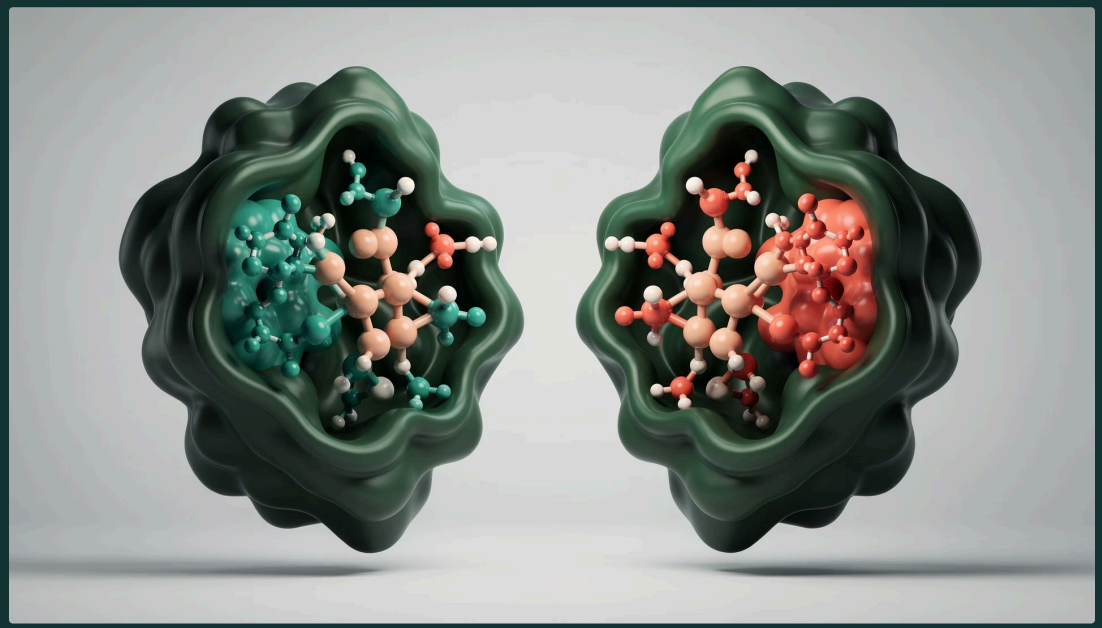
Enzim, reaktif ara ürünü aktif bölgesindeki hidrofobik bir cepte (aromatik "tirozin kalkanı") suyun erişemeyeceği biçimde koruma altına alır.



Spesifik Ürün Sentezi

Sonuçta rastgele bir alkol yerine geranil pirofosfat, farnesil pirofosfat veya limonen gibi spesifik yapılar üretilir.

Preniltransferazlar: Aynı Hammadde, Farklı Ürün



Biyolojik 1,2 ve 1,4 Katılması

FtmPT1, DMATS ve NphB gibi aromatik preniltransferazlar, allilik karbokasyonu aromatik bir halkaya takarken 1,2 ve 1,4 katılmasının biyolojik versiyonunu sergiler.

FgaPT2 Enzimi

Dimetilalil grubunu triptofanın C4 pozisyonuna takar.

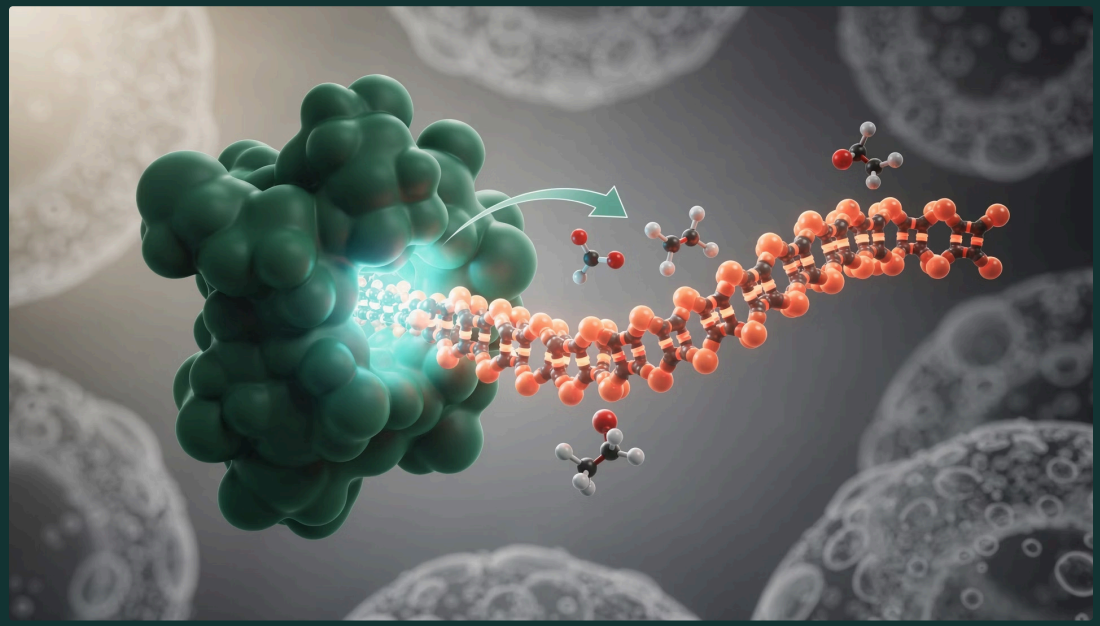
CymD Enzimi

Aynı grubu N1 pozisyonuna takar. Her iki enzim aynı hammaddeyi (DMAPP ve triptofan) kullanır; aktif bölgelerindeki amino asit diziliminin (tasarımın) farklılığı ürünü tamamen değiştirir.

Tefekkür Noktası: Aynı Hammadde, Farklı Tasarım

FgaPT2 ile CymD enzimleri özdeş substratlardan iki farklı ürün üretir. Maddenin kendisi değişmemiştir; değişen yalnızca içine yerleştirildiği kalıptır. Bu durum, maddenin kendi başına bir seçim yapmadığını, yalnızca içinde bulunduğu kalıba göre şekil aldığını açıkça gösterir. Kalıbı tasarlayan ise cansız bir atom yığını değildir.

Doğal Kauçuk: Rubber Transferase ve Kusursuz Polimerizasyon



İzopren Birimlerinin Eklenmesi

Hevea brasiliensis hücrelerinde Rubber Transferase enzimi, izopren birimlerini birbirine ekleyerek doğal kauçuğu sentezler.

%100 cis-1,4 Düzeni

Binlerce izopren molekülü istisnasız %100 cis-1,4 düzeninde bağlanır; hiçbir trans veya düzensiz ekleme gözlemlenmez.

Oda Sıcaklığında Mükemmellik

Sanayide bu düzeyde stereokontrol için karmaşık katalizörler ve zorlu koşullar gerekliyken, bitki hücresi bunu oda sıcaklığında su bazlı bir ortamda (lateks) gerçekleştirir.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Fark

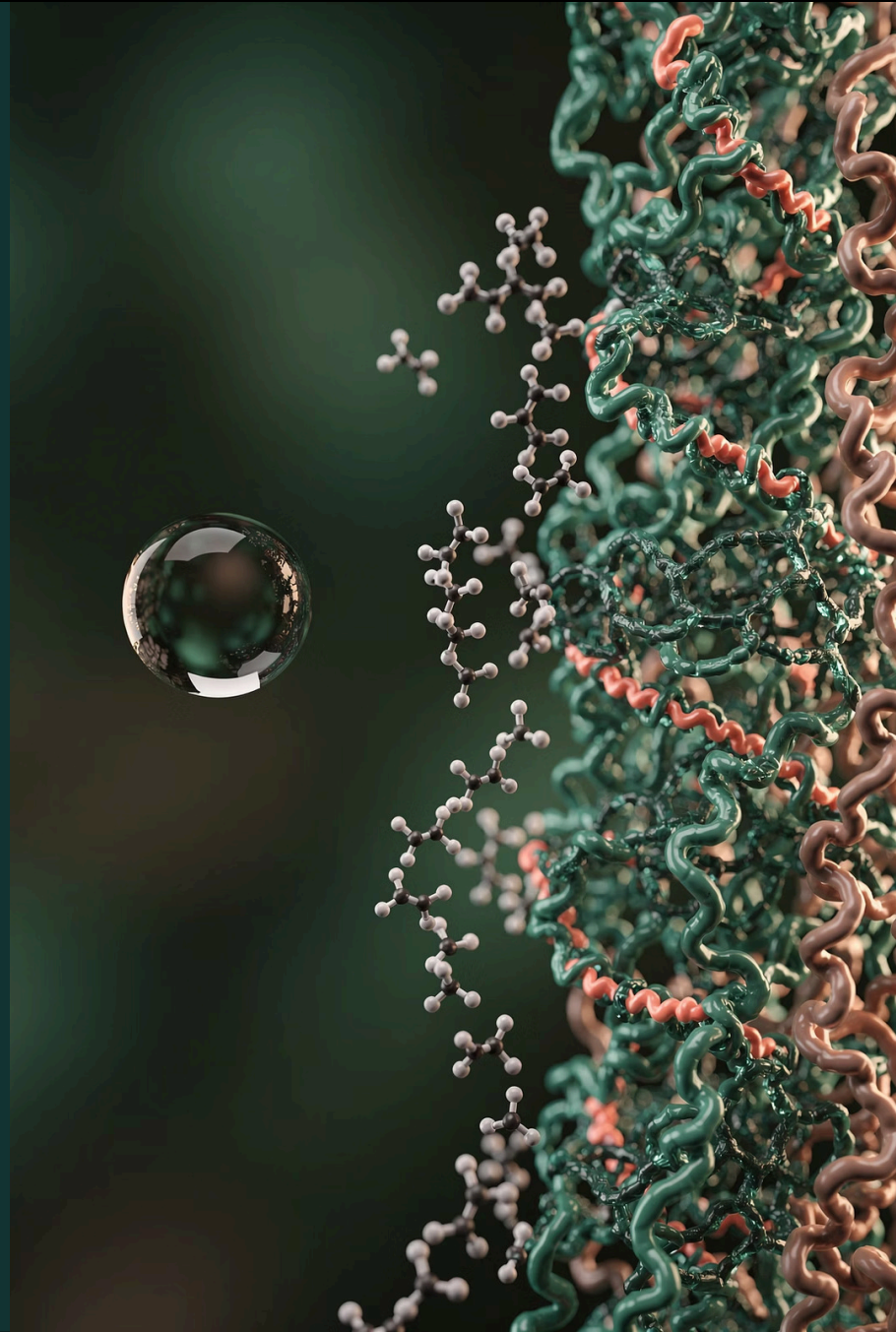
Hammadde

İzopren (C5H8) — basit, uçucu, renksiz bir sıvı; yönlendirilmemiş koşullarda rastgele, düzensiz, işe yaramaz bir kütleye dönüşür.

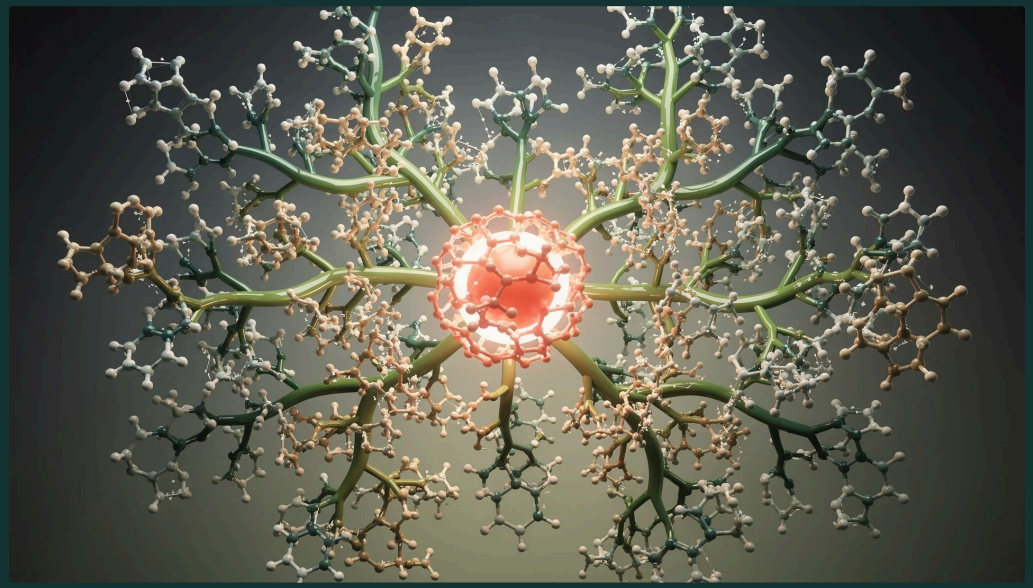
Sanat

Doğal kauçuk — %100 cis-1,4 düzeninde, esnek, dayanıklı, su geçirmez, elektrik yalıtkanı kompleks bir polimer.

Rubber Transferase, burada bir yaratıcı değil; bu sanatın icra edilmesi için tasarlanmış kusursuz bir tezgahtır.



Kararsızlığın Amacı: Allilik Karbokasyonun Hikmeti



Görünürdeki Verimsizlik

Allilik karbokasyonlar "yüksek enerjili" ve "kararsız" ara ürünlerdir; bu durum ilk bakışta bir verimsizlik gibi görünebilir.

Kararsızlığın Zenginliği

Ancak bu kararsızlık, bu ara ürünlerin bükülmesine, halkalaşmasına ve yeniden düzenlenmesine olanak tanır; böylece doğadaki on binlerce koku, tat, vitamin (A vitamini, karoten) ve ilaç hammaddesi (taksol, artemisinin) sentezlenebilir.

Potansiyel Zenginlik

Kararsızlık, potansiyel bir zenginliktir; her ara ürün bir sonraki esere giden yolda bir basamak olarak görevlendirilmiştir.

"Doğa Kanunu" ve Fail Sorusu

Trafik Kuralı Analojisi

Bir trafik kuralı arabayı durduran fiziksel güç değildir; arabayı durduran kurala uyan sürücüdür.

Kanun ve Yönlendirme

Termodinamik Yasası 1,4-ürününü kendiliğinden oluşturmaz; bu yasa çerçevesinde maddeyi o forma sokan bir yönlendirme vardır.

Fail ile Düstur

Kanun faili değil, fiilin düsturunu tarif eder; fail ile düsturu özdeşleştirmek indirgemeci bir safsatadır.

"Seçicilik" Kavramının Epistemolojik Analizi

Kimya literatüründe sıkça kullanılan "molekül tercih eder", "sistem dengeye ulaşmak ister", "katalizör seçer" gibi ifadeler teleolojik ve antropomorfik bir dildir:

Seçmek Şuur Gerektirir

Seçmek; şuur, tercih ve alternatifleri değerlendirme yetisi gerektirir — cansız bir metal kompleksi bu yetiden yoksundur.

Katalizörün Gerçek İşlevi

Katalizörün yaptığı, kendisine yerleştirilmiş geometrik ve elektronik özellikler gereği bir yolun aktivasyon enerjisini düşürüp diğerini sterik engelle zorlaştırmaktır.

Tasarıma Ait Düzen

Bu özellik katalizörün şahsına değil, onun tasarımına ve o tasarıma yerleştirilmiş düzene aittir.

Antropomorfik dil bilimsel kolaylık sağlasa da epistemolojik açıdan dikkatli yorumlanmalıdır.

Sentez: Maddeye Nakşedilen Nizam

Konjuge dienlere elektrofilik katılma, üç düzeyde okunabilecek bir sistemin tezahürüdür:

Bilimsel Düzey

Sıcaklık, çözücü ve katalizör gibi dış etkenlerin ürün dağılımını (1,2 vs 1,4) dramatik biçimde değiştirebildiği; maddenin şartlara göre şekil alabilen esnek bir potansiyele sahip olduğu kanıtlanır.

Teknolojik Düzey

Bu mekanizmaların anlaşılması doğal kauçuktan ilaç sentezine, polimer endüstrisinden ince kimyasallara kadar pek çok hayati ürünün insanlık hizmetine sunulmasını sağlamıştır.

Felsefi Düzey

Atomlar birer fail değildir; ilim, irade ve kudret sahibi bir Sanatkâr'ın hassas dengelerle kurduğu nizamın edilgen uygulayıcılarıdır.